

Ongemakkelijke minnaars Medische wetenschap

Bron: Trouw

Datum: 30 januari 2001

door Eveline Brandt

Naïeve medische onderzoekers en gehaaide farmaceutische bedrijven raken steeds verder verstrikt in hun 'liaisons dangereuses'. Resultaat: beïnvloeding van onderzoeksresultaten en bedreiging van de academische onafhankelijkheid. Vijf vooraanstaande medische wetenschappers over hun grote zorg hierover. „Het kan zo niet doorgaan. Er moeten strengere spelregels komen."

" Wetenschap en bedrijfsleven - ze kunnen niet goed met, en niet goed zonder elkaar. Sinds de overheid zich de laatste twee decennia steeds verder terugtrok als financier van wetenschappelijk onderzoek, zijn onderzoekers voor de benodigde gelden bij bedrijven gaan aankloppen, waar zij van harte welkom bleken. Onderzoekers kunnen immers aan een pil of product dat felbegeerde - en vaak vereiste - predikaat wetenschappelijk verantwoord/effactief/veilig geven. Tenzij uit het onderzoek blijkt dat het onderzochte pilletje niet zo wetenschappelijk verantwoord, effectief of veilig is. Dan heeft de onderzoeker voor zijn financier een onwelkome boodschap.

Wat aanvankelijk als een uitkomst werd gezien - de schier onuitputtelijke 'derde geldstroom' die van het bemiddelde bedrijfsleven naar die arme Alma Mater vloeit - wordt steeds problematischer gevonden. Zo woedt in de medische wetenschap op het ogenblik een discussie over de vele valkuilen in relaties met de farmaceutische bedrijfstak. De stellige indruk bestaat, blijkt uit een rondgang langs een aantal vooraanstaande medische wetenschappers, dat de academische onafhankelijkheid in gevaar is. Een gevaar waarvoor vorig jaar ook werd gewaarschuwd door het wetenschappelijke tijdschrift The Lancet, dat industrie en universiteit 'steeds ongemakkelijker minnaars' noemde. Nationaal en internationaal klinken steeds vaker zulke waarschuwingen. Zo publiceerde het Amerikaanse blad Jama 1 november 2000 een aantal artikelen over de risico's van financiële banden tussen medisch onderzoekers en farmaceutische bedrijven. Risico's voor de integriteit van het onderzoek, voor de betrouwbaarheid van de uitkomsten.

Wiens brood men eet... Maar leg daar maar eens precies de vinger op. Wat kun je zeggen over de betrouwbaarheid van gesponsord onderzoek? „Dat je daar niet helemaal zeker van kunt zijn", zegt dr. J. C. Roos, internist in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam. Het betreft hier, aldus Roos, liaisons dangereuses. Gevaarlijk, vindt hij, voor de intellectuele en morele onafhankelijkheid van wetenschappers. „Gesponsord onderzoek is niet persé verwerpelijk; het moet alleen aan heel nauwkeurige voorwaarden voldoen. En dat doet het te vaak niet."

„De beïnvloeding van onderzoekers door hun opdrachtgevers is moeilijk aan te tonen, maar die is er absoluut", zegt Van Schayck. Hij wijst op een onderzoek dat de New England Journal of Medicine in 1998 publiceerde. 96 procent van de auteurs van studies met positieve uitkomsten voor omstreden geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk (calciumblokkers), bleek een financiële relatie te hebben met een fabrikant van calciumblokkers. Van de studies met negatieve conclusies over deze middelen bleek slechts 37 procent van de auteurs betaald te worden door een fabrikant. Een jaar later kwam Jama met vergelijkbare bevindingen: uit gesponsorde onderzoeken blijken significant vaker positieve resultaten voor de sponsor naar voren te komen dan uit onderzoek van neutrale subsidiegevers.

„Je kunt bijna nooit van een individu zeggen: hij wordt betaald door de industrie en hij is corrupt", zegt prof. dr. J. Vandenbroucke, hoogleraar epidemiologie aan de universiteit Leiden. „Elke onderzoeker heeft zijn eigen motieven om een bepaald onderzoek te doen en dat op een bepaalde wijze te presenteren. De een doet het voor de eer, de ander snijdt eens een bocht af omdat hij de eerste wil zijn, een derde doet dat voor geld van de farmaceutische industrie. Die eerste twee motieven zijn bekend in de wetenschap en daar hebben we ook controlemechanismen voor. Maar als er een toenemende druk van buitenaf is waardoor men voortdurend rechtsom gaat waar men ook linksom kan, dan leidt dat tot een wetenschap die in zijn geheel wordt beïnvloed."

„Over iemand die rookt kun je niet zeggen dat hij longkanker zal krijgen, maar wel dat hij een grotere kans heeft om longkanker te krijgen", zegt zijn Leidse collega-epidemioloog prof. dr. F. Rosendaal. „Voor dit onderwerp geldt hetzelfde: we kunnen vaststellen dat door bedrijven gesponsorde onderzoeken een hogere kans hebben om in een hun welgevallige richting te gaan. Betaald worden door de industrie is, epidemiologisch gezegd, een risicofactor voor beïnvloed worden door de industrie. En die risicofactor moeten we wegnemen, net zoals we het roken moeten bestrijden omdat het een risicofactor is voor longkanker."

„Het moet niet zo doorgaan", vindt ook prof. dr. J. van Gijn, hoogleraar neurologie in Utrecht en hoofdredacteur van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. „De farmaceutische industrie heeft te veel invloed op het onderzoek. Zo heeft zij de grootste hand gehad in de Europese richtlijnen voor 'good clinical practice'. Daarin staan voorwaarden waaraan klinisch onderzoek moet voldoen: er moet een ethische commissie zijn, de deelnemende patiënt moet goed geïnformeerd zijn, het onderzoek moet gemonitord worden - allerlei details. Maar de hoofdzaken: hoeveel de onderzoeker betaald krijgt, wie over het protocol beslist, dat de onderzoeksresultaten voor iedereen toegankelijk moeten zijn - die staan er niet in. De Europese overheden hebben zich hiermee zand in de ogen laten strooien door de farmaceutische bedrijven.

" Vraag de wetenschappers naar voorbeelden van bewezen (pogingen tot) beïnvloeding, en ze hebben er ieder legio. Er zijn beruchte voorbeelden zoals de knallende controverse rond de calciumblokkers, losgebarsten toen die het risico op een hartinfarct bleken te vergroten. Er is het voortdurende getouwtrek over de derde-generatiepil. Afgelopen zomer publiceerde The British Medical Journal een commentaar waarin onverbloemd stond dat deze anticonceptiepil uit industrieel onderzoek rooskleuriger (met minder bijwerkingen) naar voren komt dan uit neutraal onderzoek.

Er is de rel rond aidsvaccin-onderzoeker James Kahn, die recentelijk een onderzoek publiceerde met conclusies die zijn opdrachtgever - een Californisch biotechnologie bedrijf - niet zinden. Het bedrijf dreigt Kahn nu met een proces en eist miljoenen dollars schadevergoeding.

Dichter bij huis speelde in het recente verleden een affaire tussen het farmaceutische bedrijf Merck Sharp Dohme (MSD) en de universiteit van Rotterdam. MSD, dat vandaag overigens voor de rechter staat wegens gunstbetoning aan artsen, betaalde de universiteit voor een onderzoek naar zijn cholesterolverlagend medicijn. „We hadden er speciaal een onderzoeksgroep voor gevormd“, herinnert de toenmalige hoogleraar huisartsgeneeskunde zich, emeritus prof. dr. E. van der Does. MSD brak echter het onderzoek voortijdig af, waarbij het openlijk toegaf dat onderzoek 'niet meer nodig' was omdat het medicijn al zo goed verkocht.

Er zijn de voorbeelden uit eigen ervaring. Die worden met evenveel verontwaardiging als voorzichtigheid verteld. Niemand wil de betrokken bedrijven met naam en toenaam noemen, uit vrees voor juridische consequenties. Zoals Van Gijn zegt: „Ik wil hier best over praten, maar ik wil niet nog drie jaar gelazer.“ De neuroloog was eens betrokken bij een onderzoek naar een medicijn om acute beroertes te behandelen. „Dat onderzoek“, briest hij, „werd halverwege stopgezet door de fabrikant omdat de resultaten tegenvielen. Zo laten bedrijven ook weleens achteraf een complete studie in een la verdwijnen omdat de uitkomsten commercieel niet gunstig zijn. Absoluut onethisch. Daar hebben patiënten aan meegedaan die de wetenschap vooruit wilden helpen, en dan doet de dokter niet wat hij beloofd heeft omdat het niet mag van de industrie.“

„Hetzelfde bedrijf dat die prachtige poster voor mij maakte“, verhaalt Van Schayck, „sponsorde wat later een ander astma-onderzoek van mij. Eerst werd door het bedrijf onder een vriendelijk etentje gesuggereerd dat ik nu toch zeker niet meer zou publiceren over dat vorige, kritische onderzoek. Later werd er nadrukkelijker gedreigd: we willen echt niet dat je nog publiceert over dat middel van ons, anders onderbreken we de onderhandelingen.“

„Als beginnend onderzoeker sta je hiertegenover zwak. Je bent erg afhankelijk van het geld om je onderzoek te kunnen doen. Voor je het weet ga je in op hun voorwaarden, want je wilt graag aan de weg timmeren. Inmiddels weet men bij mij beter distantie te bewaren, al heb ik nog conflicten met de industrie. Er lopen van mijn onderzoeksinstituut nu twee rechtszaken tegen farmaceutische bedrijven die opeens weigeren te betalen voor contractonderzoek dat door ons al geheel is afgerond. Dat is wel weer heel bont.“

Onderzoek niet publiceren vanwege de negatieve uitkomsten is een bekende strategie, en voor echte wetenschappers zoveel als vloeken in de kerk. Onderzoek voortijdig afbreken vanwege te verwachten negatieve uitkomsten gebeurt ook met enige regelmaat. In The Lancet verschenen een paar jaar geleden al scherpe commentaren over de 'stopregel': het feit dat bedrijven in hun contracten met onderzoekers (pogen te) laten opnemen dat zij elk moment, zonder opgaaf van redenen, het onderzoek mogen stoppen.

Een andere mogelijkheid: onderzoek meermalen publiceren. In 1999 publiceerde Jama een striemend stuk over de firma Pfizer, die onderzoek had laten uitvoeren naar de effecten van een antischimmel-middel. De - niet ongunstige - resultaten daarvan werden verschillende malen gepubliceerd, door verschillende auteurs, telkens gesponsord door Pfizer. Waarmee de vakliteratuur werd verrijkt met heel veel positieve onderzoeksresultaten over Pfizers antischimmel-middel. Onmiskkenbaar opzet, volgens Jama.

De bekendste, en misschien wel de belangrijkste strategie is de ingehuurd onderzoekers gunstig stemmen. Hoe dat gaat? Rosendaal noemt enkele, volgens hem 'wijdverbreide' manieren: „Er worden forse honoraria betaald aan de professor die lezingen houdt over de vele verworvenheden van een geneesmiddel. Of er is een belangrijk congres in Amerika, daar wil je met de hele afdeling van twintig mensen naartoe. Dat kost al gauw honderdduizend gulden en dat kan geen enkele afdeling betalen. Dus vraag je de industrie om dat te sponsoren, of die biedt het aan. Of jouw complete onderzoek wordt betaald door een bedrijf, of overbetaald zodat je op je afdeling ook nog andere onderzoekers kunt aanstellen.“

„Overbetalen is omkopen“, vindt Van Gijn. „Ook dat is onethisch. Want hoe gaat zo iets: het extra verdiende geld stoppen de onderzoekers in een wetenschapsfonds, want de meesten kopen er toch maar geen zeilboot van. Maar om die inkomsten te behouden moet je telkens aan een nieuw onderzoek voor de fabrikant meedoen. Zo maak je je organisatie afhankelijk van die inkomstenbron.“

Al met al reden genoeg voor Marcia Angell, de voormalige hoofdredactrice van de New England Journal of Medicine, om zich vorig jaar in haar blad wanhopig af te vragen: 'Is academic medicine for sale?' „Ja“, antwoordt Rosendaal bondig op deze vraag. „Maar ja, wat is er nu niet for sale?“ „Ik vrees“, zegt Vandenbroucke voorzichtig, „dat de penetratie van het te gemakkelijke geld zeer hoog is.“ „We hebben allemaal boter op ons hoofd“, zegt Van Gijn. „Alle deskundigen in een vakgebied hebben weleens gesproken op een congres van de industrie, ik ook. Maar een simpele reis- en hotelvergoeding is verdedigbaar. Komt er ook nog een bedrag op je giro, dan zou dat openbaar moeten zijn.“ Internist Roos: „Die farmaceutische bedrijven moeten maar doen wat ze niet laten kunnen, dat zijn nu eenmaal commerciële organisaties met winst als enige doel. Ik vind het de taak van artsen en onderzoekers om grenzen te stellen.“

Daar is iedereen het over eens, maar waarom is de medische wetenschap dan toch te koop? Omdat onderzoekers zelf soms niet door hebben dat ze over een grens gaan. Ze worden (over)betaald door vaak aardige en deskundige mensen, ze willen een werkelijk relatie opbouwen, en hebben soms de al te menselijke neiging om te veel met de sponsor mee te denken. „Ik denk dat naïviteit een belangrijke rol speelt”, zegt Vandenbroucke. „Een wetenschapper zou, net als een accountant, betaald moet kunnen worden door het bedrijf waarvan hij het product respectievelijk de boeken objectief doorlicht. Maar die volwassenheid heeft noch de farmaceutische industrie, noch de medische wetenschap.” Naïviteit, denkt ook Van Schayck, die om die reden aan de Maastrichtse opleiding huisartsgeneeskunde studenten leert hoe fatsoenlijk wetenschappelijk onderzoek onderscheiden kan worden van commercieel 'nep'-onderzoek.

Daarbij komt dat de universiteiten het geld hard nodig hebben. Rosendaal: „Er is de laatste jaren door de overheid weinig uitgetrokken voor onderzoek. Als minister Hermans een 'enorme impuls' aan de hele wetenschap geeft, dan heeft hij het over enkele tientallen miljoenen. Dat is helemaal niks! Men heeft bedacht dat wij een ondernemende universiteit moeten zijn die met commerciële bedrijven in de slag moet.”

Het verband is zonneklaar. Vooral in de jaren negentig, de jaren van de terugtrekkende overheid, steeg het aantal wetenschappers met persoonlijke financiële banden met de industrie sterk. In 1985 was dit in Amerika bijvoorbeeld 2,6 procent; in 1999 7,6 procent. Ondertussen is er in Amerika ook een groep artsen die hier zo tegen gekant is, dat zij zich als 'industrievrij' manifesteren. Wij nemen geen etentjes aan van farmaceutische bedrijven en laten ons niet sturen, aldus de groep genaamd No Free Lunch.

Specifieke cijfers voor Nederland zijn moeilijk te krijgen, omdat universiteiten en onderzoeksinstituten niet allen even commercieel opereren. Vast staat dat het aantal 'mensjaren' contractonderzoek aan de universiteiten tussen 1986 en 1997 is gestegen van 15 tot 28,6 procent. Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek betaalde het bedrijfsleven in 1990 111 miljoen gulden aan wetenschappelijk onderzoekers; in 1997 was dat 178 miljoen. Het meeste van dit soort contractonderzoek gaat om in de sector Gezondheidszorg.

Er moet weer meer geld via de 'eerste geldstroom', dus van de overheid komen, vinden alle wetenschappers, anders bepaalt de industrie te veel de agenda van het onderzoek. „Weg van die ondernemende universiteit, terug naar de onafhankelijke, kritische universiteit”, wil Rosendaal. Ook Roos breekt een lans voor 'nieuwsgierigheidsgedreven onderzoek'. „Dat is het soort onderzoek dat vroeger tot de grote ontdekkingen leidde. Nu zijn er vele fundamentele onderzoeksvragen die niet direct geneesmiddelgebonden zijn, maar die blijven liggen omdat de farmaceutische industrie er geen belang bij heeft.”

Het is - commercieel gezien - begrijpelijk dat de industrie vooral geneesmiddelenonderzoek sponsort. Roos: „Het is in het belang van de bedrijven om welvaartsziekten te onderzoeken waarvoor veel mensen heel lang pillen moeten slikken. Dus gaat de aandacht uit naar middelen tegen hoge bloeddruk, tegen een hoog cholesterol, tegen maagklachten. Nu is geneesmiddelenonderzoek ook makkelijk voor onderzoekers. De fabrikant komt met een kant en klaar onderzoeksprotocol en een zak met geld, je zet er een promovendus op en draaien maar.” Ja, zegt ook Van Schayck, de huidige eenzijdigheid in het onderzoek komt ook door onderzoekers zelf. „Onderzoek naar pillen publiceert en 'scoort' makkelijker omdat pillen een heel directe verbetering kunnen geven in de zorg.”

Ondertussen wordt onderzoek naar cognitieve psychiatrische behandelingen niet bepaald gretig gesponsord. Voor onderzoek in de biologische psychiatrie is veel makkelijker geld te vinden. Want een pil is - commercieel gezien - interessanter dan praten. Astma-onderzoek, weet Van Schayck, is ook erg eenzijdig. „Er wordt veel meer onderzoek gedaan naar medicijnen dan naar vermindering, dus hoe je astmapatiënten verminderd kunt blootstellen aan allergenen. Dat is te betreuren, want voorkomen blijft beter dan genezen.”

Het moet anders, vinden de wetenschappers. De liaisons verbreken zal (voorlopig) niet gaan, maar dan toch tenminste weg met de naïviteit. Goed, beter opletten; grenzen stellen is het devies. Van Schayck: „Je moet waterdichte contracten maken met de betere bedrijven want die zijn er ook. Ik heb ook goede ervaringen: met firma's die bijzonder ethisch zijn, die goede wetenschappers in huis hebben en die je goed kunnen adviseren bij je onderzoek.” Hij pleit bovendien voor 'mozaïekfinanciering': maak je als onderzoeker nooit financieel afhankelijk van alleen het bedrijfsleven, maar boor ook overheids- en wetenschapsfondsen aan.

Verder wordt de wetenschappelijke bladen de belangrijke rol van 'zeef' toebedeeld. Maar hoe scheidt het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde in de praktijk het kaf van het koren? Hoofdredacteur Van Gijn: „Als een artikel publiceerbaar is en het lijkt ook commercieel interessante resultaten voor een firma te bevatten, dan sturen we een brief naar de onderzoeker met de vraag: wat zijn uw banden met de industrie? De internationale wetenschappelijke tijdschriften publiceren deze gegevens nu zelfs onder het artikel. Wij niet. We gaan het binnenkort waarschijnlijk wel standaard vragen. Maar de vraag blijft dan natuurlijk: moeten we geloven wat de auteur ons antwoordt?”

Wat bovenal nodig is, vinden alle geïnterviewden, zijn strengere spelregels. „De Landelijke Huisartsen Vereniging en de specialistenverenigingen moeten richtlijnen opstellen voor deelneming aan gesponsord onderzoek”, vindt Roos. Van Schayck is niet van plan daar nog langer op te wachten. Hij broedt op een gedragscode, een code voor 'good clinical support' naar analogie van de code voor 'good clinical practice'. „Richtlijnen voor de sponsor, die zijn er nu nauwelijks”, zegt Van Schayck. Ook internationaal klinkt de roep om meer en betere regels. Jama van 1 november jongstleden concludeert uit een onderzoek dat de richtlijnen die er zijn, niet specifiek genoeg zijn over welke relaties tussen industrie en wetenschappers wel, en welke niet door de beugel kunnen.

Van Schayck wil dat precies gaan vastleggen, in een soort modelcontract voor fatsoenlijk gesponsord onderzoek. „Daarin moeten de rechten maar ook de plichten van de sponsor staan. Er moet bijvoorbeeld een verbod komen op het zomaar stopzetten van onderzoek of het verhinderen van publicatie zonder goede reden. De industrie is hier niet tegen, is mijn indruk. Zeker de betere bedrijven niet, want hun minder ethische concurrenten zullen zich dan ook aan die regels moeten houden."

„Ik vind zo'n gedragscode een prachtig idee", reageert Van Gijn. „Maar alleen als er sancties bij horen. Je kunt wel wetten en regels maken, maar dwing ze dan ook af. Ik doe niet mee aan vijf avonden vergaderen als het enige resultaat een mooi geschreven stuk is."